UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1951-1952 — N° 15

LES VARIATIONS DE LA TEMPÉRATURE AU COURS DU TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE PAR LE P.A.S.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 26 Novembre 1951

PAR

Georges-Aimé VANHEMS

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES
DOCTEUR EN PHARMACIE
LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
LAURÉAT DU VAL-DE-GRACE
LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES
(PRIX MONTYON DE PHYSIOLOGIE)
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE AVEC PALME
MEMBRE DE LA COMMISSION DES HÔPITAUX ET HOSPICES DE BAYONNE
CHIMISTE EXPERT PRÈS LES TRIBUNAUX

Né à Alès (Gard), le 26 Août 1906

Examinateurs de la Thèse

MM. PIÉCHAUD, professeur.....	*Président*
SIGALAS, professeur.....	*Juges*
TAYEAU, professeur.....	*Juges*
PAUTRIZEL, maître de conférences	*Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1951

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1951-1952 — N° 15

LES VARIATIONS DE LA TEMPÉRATURE AU COURS DU TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE PAR LE P.A.S.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 26 Novembre 1951

PAR

Georges-Aimé VANHEMS

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES
DOCTEUR EN PHARMACIE
LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
LAURÉAT DU VAL-DE-GRACE
LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES
(PRIX MONTYON DE PHYSIOLOGIE)
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE AVEC PALME
MEMBRE DE LA COMMISSION DES HÔPITAUX ET HOSPICES DE BAYONNE
CHIMISTE EXPERT PRÈS LES TRIBUNAUX

Né à Alès (Gard), le 26 Août 1906

Examinateurs de la Thèse

MM. PIÉCHAUD, professeur.....	*Président*
SIGALAS, professeur.....	*Juges*
TAYEAU, professeur.....	*Juges*
PAUTRIZEL, maître de conférences	*Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1951

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : N...

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N... / CREYX
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	N...
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	N...
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	BROUSTET

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : M. MESNARD (Pharmacie).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC / DUBARRY / F.-J.TRAISSAC / BERGOUIGNAN / LENG-LÉVY / POUYANNE
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ
Obstétrique	MAHON / CHASTRUSSE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	MARONNEAU
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER / PÉRY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI / COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	BABIN
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Pharmacie galénique	MESNARD
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R.UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON FILS CLAUDE

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE ET DE MON PÈRE

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. PAILLAS

ANCIEN INTERNE ET MÉDECIN ASSISTANT DES HÔPITAUX DE PARIS

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Son aide m'a été précieuse, et plus encore son amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MANCEAU

PROFESSEUR DE BOTANIQUE ET DE MATIÈRE MÉDICALE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PROFESSEUR AGRÉGÉ DU VAL-DE-GRACE

PHARMACIEN GÉNÉRAL

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

En souvenir respectueux pour la constante sympathie qu'il me témoigna durant les années lointaines où il fut à la fois mon Chef et mon Maître.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. CAUJOLLE

PROFESSEUR DE PHARMACIE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Je lui reste profondément reconnaissant d'avoir accueilli en 1943, avec tant d'amicale confiance, ma nomination de Chargé de fonction d'Agrégé de Pharmacie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse, nomination que les circonstances de guerre m'empêchèrent d'accepter.

Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage amical de ma fidèle gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. PAUTRIZEL

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

DOCTEUR ÈS SCIENCES

CHEF DE LABORATOIRE

AU CENTRE DE PROPHYLAXIE ANTIVÉNÉRIENNE

CROIX DE GUERRE 1939-1945

OFFICIER D'ACADÉMIE

En témoignage d'amicale reconnaissance pour sa constante et si réconfortante sympathie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. TAYEAU

PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

OFFICIER D'ACADÉMIE

Je suis profondément heureux, et je le remercie, de le voir siéger aujourd'hui parmi mes juges et d'avoir en lui, depuis plus de dix ans, l'un de mes amis les plus chers.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SIGALAS

PROFESSEUR DE ZOOLOGIE ET PARASITOLOGIE

DIRECTEUR HONORAIRE DE LA STATION BIOLOGIQUE D'ARCACHON

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Depuis ce jour de l'année 1926, où, élève à l'Ecole du Service de Santé Militaire, j'entrai dans son laboratoire en qualité de préparateur de parasitologie, il n'a jamais cessé de me témoigner son extrême et toujours fidèle bienveillance.

Je le prie d'agréer ici l'hommage infiniment respectueux de mon affection reconnaissante.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. PIÉCHAUD

PROFESSEUR D'HYGIÈNE ET DE CLINIQUE DE LA TUBERCULOSE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

MÉDAILLE DES ÉPIDÉMIES

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

FELLOW IN THE AMERICAN COLLEGE OF THE CHEST PHYSICIANS

En respectueux hommage pour avoir
bien voulu accueillir mon projet
et présider ce jury de thèse.

LES VARIATIONS DE LA TEMPÉRATURE AU COURS DU TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

PAR LE P. A. S.

INTRODUCTION

En décembre 1949, MM. P. Paillas, G. Toussaint et nous-même [45] avons observé, au Pavillon des tuberculeux de l'Hôpital de Bayonne, trois réactions fébriles dues au P. A. S. chez des tuberculeux pulmonaires. Il s'agissait d'une intolérance à ce médicament. Depuis, nous avons eu l'occasion de relever un quatrième cas du même genre. A la séance du 5 mars 1950 de la Société Médicale du Pays Basque, nous nous exprimions ainsi :

« Nous avons eu nous-même l'occasion d'observer une réaction générale intense. C'est au quatorzième jour du traitement donné sous forme de P. A. S. granulé, à la dose de 15 g. par jour, que le malade a présenté brusquement un frisson violent durant près de deux heures, montée de la température à 40°, prostration, pâleur impressionnante, céphalée vive. Atténuation au bout de quelques heures. Une tentative de reprise du médicament deux semaines plus tard sous forme de dragées à 0,50 g., a provoqué des manifestations identiques dès l'absorption du cinquième comprimé. De tels accidents semblent heureusement exceptionnels, mais à côté de cet accident brutal, nous avons observé deux cas où la température a été moins élevée, atteignant 38°5

en deux ou trois jours, et accompagnée de pâleur et de sensation de malaise. La fièvre a pu être rapportée avec certitude au P. A. S. par l'épreuve de la cessation puis de la reprise du médicament sous une autre forme.

« Nous n'avons retrouvé au cours de ces accidents aucune des manifestations d'intolérance que nous avons indiquées plus haut. Pourtant, il s'agit sans aucun doute, ici encore, d'intolérance au P. A. S., et ces réactions générales fébriles qui semblent peu connues doivent être rapportées à l'absorption de ce médicament. »

A ce moment-là, aucun cas analogue n'avait été publié. Il y avait bien l'article de J. Tapie et de ses collaborateurs [61], mais la réaction observée n'était pas uniquement fébrile : érythèmes et urticaire y étaient associés.

La publication de Kreis [35] a paru le 18 novembre 1950. Nous avons pensé intéressant de reprendre l'étude des accidents fébriles en général, puisque nous avions été, en France, les premiers à les rapporter.

M. le Professeur Piéchaud nous a utilement suggéré d'élargir ce sujet en faisant une étude des variations de la température au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire par le P. A. S.

GÉNÉRALITÉS SUR LE P. A. S.

Historique

En 1940, le biochimiste Frédérik Bernheim montre que l'acide benzoïque et l'acide salicylique favorisent le développement et la prolifération du bacille de Koch. Ce sont, en effet, des stimulants spécifiques de l'absorption de l'oxygène par les bacilles tuberculeux.

Or, on sait que lorsqu'une substance chimique présente une certaine propriété biologique, une simple modification de sa molécule est susceptible de lui donner une propriété en sens inverse. C'est ainsi, qu'en 1943, Jörgen Lehmann a montré que l'acide para-amino-salicylique peut empêcher cette absorption d'oxygène et, par conséquent, nuire à son développement.

La synthèse s'est révélée difficile; elle a pourtant été réalisée, et Lehmann, après avoir étudié ce produit sur les animaux, vérifiant ainsi sa non-toxicité, l'a expérimenté chez l'homme dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

On utilise en thérapeutique le sel sodique de l'acide para-amino-salicylique : c'est un corps cristallisé blanc, soluble dans l'eau : 30 p. 100 à froid, plus soluble à chaud. L'acétate d'éthyle constitue son meilleur solvant.

Pharmacodynamie

La molécule du sel de sodium de l'acide P. A. S. est petite et diffuse rapidement. Une heure après la prise, la concen-

tration sanguine est atteinte. Mais comme l'élimination urinaire est rapide, il est nécessaire d'utiliser ce médicament par des prises fréquentes et répétées.

P. Uhry et J. P. Hilfiger [65] résument son action qui découle de sa formule chimique et de ses propriétés :

1° Inhibition de la respiration du bacille;

2° Remplacement stéréochimique de l'acide para-amino-benzoïque par l'acide para-amino-salicylique;

3° Activité anti-acide para-amino-benzoïque (antagonistes métaboliques) ;

4° Action spécifique du groupement acide permettant le contact avec le bacille de Koch.

Administration — Posologie

1° *La voie digestive.* — La voie buccale a toujours été et continue d'être toujours la plus utilisée. On obtient des concentrations sanguines utiles de l'ordre de 0,03 g. à 0,05 g. p. 1.000, avec des doses quotidiennes de 15 à 20 g. La dose moyenne est théoriquement de 2 g. toutes les deux heures pendant le jour et de 4 g. toutes les quatre heures pendant la nuit.

Des produits récents permettent un mode d'utilisation moins fractionné.

2° *Voie rectale.* — J. Paraf et Bourgeois [50] la trouvent inefficace. La « P. A. S.-hémie » serait inférieure à la concentration minimum utile. Parodi [52] lui trouve l'avantage de maintenir son taux constant plus longtemps. Zivy confirme l'intérêt de cette voie.

3° *Voie intraveineuse.* — Elle est réservée aux formes particulièrement sérieuses. Les solutions contiennent de 30 à 50 g. de P. A. S. par litre de solvant. On obtient ainsi une concentration plus forte dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Mais on voit naître des difficultés d'ordre local : induration de la veine, obturation de l'aiguille, etc., ou, plus rarement, d'ordre général : état de choc.

Paraf [42, 51] préconise les perfusions sanguines. Il

propose l'utilisation d'un soluté préparé par Douris et Bory. Ce soluté incolore, stérilisé, stabilisé, apyrogène, n'attaquerait pas l'endothélium veineux et éviterait l'emploi de l'héparine. Duroux et Coletsos [24] sont aussi partisans de la perfusion et associent le P. A. S. à la streptomycine.

4° *Voie intrarachidienne.* — Elle est utilisée dans les méningites (1 à 5 cm³ de P. A. S. sodique à 10 p. 100), mais elle est difficilement réalisable, car par suite de la diffusion rapide de la molécule de P. A. S., elle nécessite des ponctions fréquemment répétées au cours de la journée.

5° *Application locale.* — Elle est employée depuis longtemps dans les épanchements, qu'ils soient sérofibrineux ou purulents. Selon Diran-Légian et R. J. Vanderlinde [18], le P. A. S. local intracavitaire seul ou associé à la streptomycine donnerait des résultats remarquables.

Importance de l'action du p. a. s.

Elle a été soulignée au XI^e^ Congrès de l'Union internationale contre la Tuberculose, à Copenhague, du 3 au 6 septembre 1950, dont voici un résumé :

Pour les auteurs nordiques, cette chimiothérapie prend une très grande valeur. Ils ne vont cependant pas jusqu'à admettre que le P. A. S. peut guérir la tuberculose, mais ce produit diminue les caractères évolutifs et exsudatifs des lésions en favorisant l'action du pneumothorax et en réduit peut-être les complications possibles.

S. Backmann (Suède) insiste d'ailleurs sur ce point. M. Westergren (Suède) utilise très largement le P. A. S.; il l'associe avec les sulfones et la streptomycine, mais recommande la plus grande prudence dans l'utilisation de cette dernière. M. Carstensen (Suède) fait ressortir le rôle important du P. A. S. dans la thoracoplastie. Véran et Lefèvre (France) arrivent aussi à ces conclusions et considèrent la chimiothérapie comme un traitement pré-opératoire, mais pas comme un traitement spécifique des cavernes tuberculeuses.

Le P. A. S. trouve aussi une large indication pour le traitement par injection intracavitaire transthoracique (M. E. Dismann, Autriche) ou pour le « plombage » (M. E. A. von Rosen, Suède).

Cependant, Kristensen (Suède) approuve le rôle important du P. A. S. pré-opératoire et signale la possibilité d'une action fâcheuse sur la coagulation sanguine. J. Paraf, Zivy et Mlle Paraf (France) conseillent l'utilisation par voie veineuse d'un soluté stérilisé, stabilisé, apyrogène et n'attaquant pas les endothéliums veineux.

Enfin, Nagley (Grande-Bretagne) rend compte des avantages de l'utilisation du sel calcique de l'acide P. A. S. et, à propos de ce sel, J. Desbordes [17] se demande tout récemment s'il a une action antihormone hypophysaire en plus de son action antibacillaire.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE HISTORIQUE.
L'ACTION DU P. A. S. SUR LA TEMPÉRATURE DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Utilité de l'étude des variations de la température dans la chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire

Il est le plus souvent délicat, voire même difficile, d'apprécier comment et dans quelle mesure un médicament agit sur l'organisme tuberculeux.

L'étude radiologique est certes essentielle, mais elle ne doit pas être isolée. Ceci est souligné par Alf Westergren [75] :

« En effet, les améliorations radiologiques, de développement rapide, sont observées avant tout dans des processus nettement récents, exsudatifs. Mais, à ce sujet, il importe de se souvenir, d'une part, que dans de tels cas une tendance à la régression purement spontanée se fait souvent sentir, et que, d'autre part, certains aspects de l'image radiologique, qui peuvent être interprétés comme la signature d'une tuberculose exsudative, représentent en réalité des phénomènes non spécifiques. Il faut, de plus, souligner peut-être même plus fortement encore que, à l'opposé, des remaniements très importants aux répercussions toxiques sur l'organisme et déterminants quant au pronostic, peuvent disparaître avec une image radiologique absolument inchangée. »

Les signes cliniques qui sont les plus influencés sont la fièvre, le poids, les sueurs, l'expectoration.

La vitesse de sédimentation, qui est la plus utilisée des réactions biologiques, est ralentie mais moins cependant qu'au cours du traitement par la streptomycine. Quant à la diminution des bacilles de l'expectoration observée par Brun, elle reste discutée par la majorité des auteurs.

Selon Alf Westergren, la fièvre constitue un test plus sensible mais insuffisant pour juger à lui seul de l'effet d'un traitement. Et il ajoute que : « Fait aussi important du point de vue théorique que du point de vue pratique, la température, la vitesse de sédimentation et la formule leucocytaire reflètent évidemment différentes sortes d'actions toxiques sur l'organisme...

« De plus, dans les cas accessibles à la chimiothérapie, il est habituel, lorsqu'il y a de la fièvre, que ce soit ce symptôme qui est le plus rapidement influencé...

« On peut attacher une très grande valeur à un résultat positif harmonieux des trois formes de réactions ci-dessus mentionnées, même si l'image radiologique et les autres signes semblent parler en sens contraire. »

Nous allons donc étudier un de ces trois facteurs : la température, et nous allons voir quelle est l'action du P. A. S. sur elle.

Travaux effectués en 1948

La première publication française d'ensemble est due à Sivrière [58]. Il rapporte le début des travaux de Vallentin, que nous analyserons dans un travail plus complet paru en 1949. Déjà, il remarque que, sur 30 cas de tuberculose exsudative et 17 de tuberculose fibreuse, les améliorations portent sur la température, l'état général, l'appétit... Alin et Difts, sur 11 malades comparés à 11 témoins, notent que la vitesse de sédimentation, de même que la température, est favorablement influencée.

Les résultats de Dempsey et Logg [15], relatifs à 19 cas

de tuberculose pulmonaire, sont encore plus heureux. Quelques jours après le début du traitement, une amélioration de la température se fait sentir, puis quelques semaines après, une augmentation du poids, du pourcentage de l'hémoglobine dans le sang; en même temps, les crachats diminuent et les bacilles deviennent plus rares.

Ragaz [54] relate une amélioration dans 50 à 70 % des cas de tuberculose pulmonaire, qui se traduit, comme dans les rapports précédents, par une amélioration de l'état général et une chute de la température.

Steinlin et Wilhelmi [59] confirment ces différents résultats par l'étude de 106 observations.

J. Paraf, J. Desbordes et M^lle M. Paraf [46] traitent leurs malades avec 26 g. de P. A. S. par la voie orale. La cure dure trente jours. Puis, après une semaine d'interruption, le traitement est repris. Dans 90 % des cas, ils obtiennent une rapide amélioration de tous les symptômes généraux : fièvre, amaigrissement... et des signes fonctionnels. L'action est incontestable et toujours marquée : transformation souvent d'apparence terminale en une maladie curable.

Travaux effectués en 1949

Les travaux sur le P. A. S. deviennent plus nombreux. Eastlake et Barach [25] administrent du P. A. S. à 12 malades atteints de tuberculose pulmonaire chronique. Ils obtiennent une réduction rapide de la toux, de l'expectoration et une diminution de la fièvre. Ces effets favorables se manifestent en général dans la première semaine.

Desbordes et Paraf [16] soulignent aussi cette action rapide sur les signes cliniques et fonctionnels dans la tuberculose ulcéro-caséeuse évolutive et sur diverses lésions jeunes, récentes, évolutives, où des résultats intéressants peuvent être obtenus dans les deux mois qui suivent.

Joules et Nass [29] traitent pendant trois mois, par le P. A. S., 10 malades atteints de tuberculose bilatérale extensive : des améliorations sont notées dans la moitié des cas.

Chez les sujets les plus intoxiqués, la température et les phénomènes toxiques diminuent pendant le traitement, mais cette amélioration cesse avec lui.

Zebrowski [74] fait une revue du traitement de la tuberculose par le P. A. S., d'après les publications de la presse médicale mondiale. Dans le traitement d'environ 1.000 tuberculoses, il choisit particulièrement des cas avancés, avec le plus souvent expectoration de bacilles. La plupart des malades reçoivent des doses importantes de produit, allant jusqu'à 15 g. par jour pendant une semaine, puis trois à sept jours d'arrêt et ainsi de suite pendant plusieurs mois. On observe une amélioration rapide de 60 à 70 % des cas, portant sur l'état général, l'augmentation du poids, la baisse de température, le ralentissement de la vitesse de sédimentation et la diminution des bacilles dans l'expectoration.

L'efficacité du produit est prouvée par la disparition rapide de l'amélioration de ces symptômes lorsque la médication est arrêtée, et ceci est manifeste lorsqu'on agit ainsi au début du traitement.

Sweany-Turner et ses collaborateurs [60] attirent l'attention sur l'énorme bénéfice obtenu chez des sujets atteints de tuberculose pulmonaire à forme exsudative avec cavernes sous tension. Quelques très rares cas de tuberculose ulcéro-fibrineuse chronique peuvent aussi bénéficier de l'emploi du P. A. S. Les symptômes seraient améliorés dans environ 50 % des cas lorsqu'on utilise le P. A. S. après l'échec de la streptomycine.

Lehmann [36] qui, ainsi que nous l'avons déjà vu, a découvert l'effet tuberculostatique du P. A. S., a comparé les effets de ce produit avec ceux de la streptomycine sur des cas similaires : 378 pour le premier, 223 pour la seconde. Il trouve que, pour la température et la vitesse de sédimentation, le P. A. S. donne des résultats supérieurs. Il en est de même pour l'augmentation du poids, la diminution et la négativation des crachats. Mais il fait ressortir la nécessité

de continuer, si possible, l'administration de ce produit car, malgré une amélioration de l'état général, de la température et de la vitesse de sédimentation rapidement obtenue, la régression des lésions, au moins au niveau des poumons, est plus lente, et les modifications les plus démonstratives n'apparaissent qu'entre le troisième et le sixième mois. Il souligne l'utilité de son association avec la streptomycine.

W. Jullien [32] étudie lui aussi l'action du P. A. S. seul ou associé avec la streptomycine, de même que J. Paraf, J. Desbordes et M^lle M. Paraf [47]. Jullien examine l'action sur 15 malades et souligne la chute de température et la diminution des expectorations, alors que le nettoyage radiologique est moins manifeste. J. Paraf et ses collaborateurs montrent que, dans une miliaire compliquée de méningite avec cuti positive et un traitement journalier de 1 g. de streptomycine et de 30 g. de P. A. S. sodique en goutte à goutte intraveineux continu, la température atteint la normale en quatre jours et y reste. Dans un deuxième cas, une miliaire à gros grains diffus avec cuti positive, la streptomycine ne donnant pas de résultat, ces mêmes auteurs instituent un traitement au P. A. S. par prises orales (25 g. par jour) et ils obtiennent une chute totale de la température accompagnée d'une guérison complète.

J. Brun, J. Vallier et J. C. Kalb [3, 4] exposent les résultats obtenus au cours de la phtisie pulmonaire chronique. Il s'agit de 150 hommes et de 50 femmes atteints de tuberculose tertiaire de forme, d'étendue et d'évolution variables. La chute de la température, l'amélioration de l'état général ainsi que la diminution de la vitesse de sédimentation ne tardent pas à se faire sentir. Ils sont frappés par l'action du P. A. S. (par rapport à la streptomycine) qui agit beaucoup plus sur la température et sur les sécrétions bronchiques. Ils pensent même que le P. A. S. a une action antithermique indépendante de son action antitoxique et antibacillaire. En effet, ils assistent à des chutes thermiques spectaculaires au cours des poussées évolutives et

pneumoniques ou d'hémoptysies, sans qu'il y ait d'amélioration locale ou générale. Cette baisse de la température, qui entraîne une moindre consommation d'oxygène, ajoutée à la régression des autres troubles fonctionnels, n'est pas négligeable. Elle permet ainsi à l'organisme des malades de mieux se défendre et le prépare à mieux supporter, s'il y a lieu, des interventions phtisiologiques ou chirurgicales. De même au cours des pleurésies sérofibrineuses du pneumothorax, ces auteurs accusent les bienfaits de l'administration précoce de P. A. S. par la voie buccale : la température tombe et les signes généraux s'amendent.

G. Vallentin et ses collaborateurs [66] publient les résultats recueillis dans six sanatoriums suédois disséminés aux quatre coins du pays. L'ensemble de leurs observations porte sur 378 cas de tuberculose pulmonaire (175 hommes et 203 femmes). Les résultats concernant les deux sexes sont à peu près identiques. Au point de vue de l'âge, les cas ont été répartis en quatre groupes : de zéro à cinq ans, de cinq à quinze ans, de quinze à trente-cinq ans et au-dessus de trente-cinq ans. Le plus grand nombre de malades se trouve dans le groupe de quinze à trente-cinq ans. 205 cas sont sélectionnés sur les bases suivantes : évolution progressive et stationnaire depuis plusieurs mois, lésions très avancées ou modérées, exsudatives ou prolifératives observées depuis au moins deux mois avec repos au lit; cas de collapsothérapie arrêtée trois mois avant la cure de P. A. S. ou n'ayant pas arrêté l'évolution; administration de 10 à 16 g. de produit *per os* répartis en 6 à 8 doses; observation d'au moins trois mois après la cure. Leurs observations cliniques durant le traitement portent sur la température, la vitesse de sédimentation, l'expectoration et la bacilloscopie. En ce qui concerne les températures, on trouve que 89 (23,5 %) des cas totaux et 53 (25,9 %) des cas sélectionnés sont demeurés sans fièvre pendant toute la durée du traitement. Parmi les autres, qui ont de la fièvre au début du traitement, 232 dans les cas totaux (80 %) et 114 (75 %) dans

les cas sélectionnés n'en présentent plus du tout pendant la durée de la cure.

On constate un abaissement de la température, mais sans apyrexie complète, chez 29 (10 %) des cas totaux et chez 19 (12,5 %) des cas sélectionnés. Dans les cas restants, la fièvre persiste à la fin du traitement, soit avec la même intensité qu'au début, soit avec une intensité accrue. La reprise du poids s'effectue dans environ 63 % des cas. La vitesse de sédimentation subit, comme la température, une normalisation.

Mais de tous les signes cliniques, c'est sur la température que l'effet est le plus frappant, et il s'ensuit naturellement une amélioration de l'état général.

Les cas où cette action est la plus nette correspondent d'ailleurs avec ceux où le traitement par le P. A. S. est indiqué :

a) Cas récents, aigus, d'un caractère aussi bien exsudatif que productif;

b) Cas anciens, chroniques, avec disséminations récentes;

c) Cas de disséminations aiguës au cours de différents modes de collapsothérapie;

d) Cas anciens, de caractère plus stationnaire et qui doivent subir des interventions chirurgicales (traitement pré-opératoire);

e) Cas de tuberculose pulmonaire compliquée de tuberculose intestinale et d'autres affections tuberculeuses des muqueuses.

Bo Carstensen et Stig-Sjölin [9] étudient particulièrement, parmi 130 cas de tuberculose pulmonaire traités par le P. A. S., 22 cas seulement (12 hommes et 10 femmes) compliqués de tuberculose intestinale. Parmi les signes en faveur de la tuberculose, ils notent la température élevée sans cause apparente. Avant de commencer le P. A. S., toutes les formes imaginables de thérapeutique ont été essayées.

La conséquence de l'utilisation du P. A. S. est, dans tous

les cas, une amélioration prononcée de l'état général : on constate régulièrement une chute de la température. Parmi les 19 fébriles depuis le début, 15 sont devenus apyrétiques, tandis que, parmi les 4 autres, seule une baisse initiale ou incomplète de la fièvre se produit.

Les cas où la température est restée élevée s'expliquent par des lésions pulmonaires très avancées et évolutives.

Travaux effectués en 1950

P. Véran [67, 68] publie les résultats de ses observations d'un an et demi de traitement par le P. A. S. dans 180 cas de tuberculose cavitaire. Chaque malade a fait une cure d'environ cinquante jours à huit mois. L'échec anatomique est quasi complet. Il met cependant en évidence son action antifébrile, antisécrétoire et parfois aussi la réduction de volume des cavités, donnant ainsi des améliorations souvent momentanées et dont on peut tirer parti pour utiliser la collapsothérapie. D'après ses travaux, la prolongation du traitement est le plus souvent inutile et entraîne la résistance du bacille de Koch au P. A. S.

Cette action sur la température peut aussi se retrouver sur certains cas de fièvre de Malte. C'est ainsi que Gualandi et ses collaborateurs, Anvello et Cianini-Aldo [10] citent plusieurs cas de mélitococcie traités par le P. A. S. et dont la température tomba en lysis en quelques jours. Chez certains, l'échec est complet, mais la vaccinothérapie intraveineuse pratiquée ensuite donne de très bons résultats, comme si le P. A. S. préparait l'action de cette thérapeutique.

Oeconomipoulos et Liacacos [44], puis Leitner et Masson [37], après l'étude, les uns, de 17 cas d'empyèmes tuberculeux compliquant un pneumothorax artificiel, les autres, de 73 cas de tuberculose pulmonaire, soulignent l'action très efficace du P. A. S. sur la température, puis sur la toux et l'expectoration. Ce sont, là aussi, les infiltrats évolutifs qui montrent les chutes de température les plus sensibles.

U. Vidal, J. Plane et J. Rioux [72] n'obtiennent avec cette

thérapeutique, dans la tuberculose pulmonaire chronique, qu'une atténuation de la fièvre et une diminution inconstante de l'expectoration. Ils notent un échec constant sur tous les autres symptômes.

P. Naveau [43], après dix-huit mois d'expérience de P. A. S. en milieu sanatorial, obtient une régression des signes généraux et fonctionnels dans 50 % des cas. Dans les formes ulcéro-caséeuses, l'amélioration est passagère.

A. Ravina [55] exclut de son étude les miliaires, les méningites tuberculeuses et la tuberculose intestinale. Il classe les différents cas de tuberculose pulmonaire en 5 catégories : tuberculose primaire évolutive, tuberculose exsudative, tuberculose cavitaire impossible à traiter par pneumothorax, tuberculose chronique évolutive et bilatéralisation au cours de la collapsothérapie. A leur entrée dans le sanatorium, 50 malades ont une température moyenne de 37° ; pour 54 autres, elle est comprise entre 37° et 37°3; enfin, pour 72, elle s'établit entre 37°5 et 38°. Après quinze jours, elle baisse chez tous les sujets traités par le P. A. S. Elle se stabilise en moyenne autour de 36°8, alors qu'elle est d'environ 37°3 chez ceux qui n'en ont pas reçu.

A. Duroux et ses collaborateurs [23] traitent plus de 300 malades, dont 200 sont particulièrement suivis et subissent des cures prolongées de ce médicament. Son action est jugée sur l'état clinique des malades : signes généraux et fonctionnels, stérilisation des crachats et aussi signes radiologiques. Ils classent les affections tuberculeuses pulmonaires en huit catégories et donnent pour chacune une appréciation de l'action du P. A. S. qu'ils administrent par voie orale à la dose de 14 à 16 g. par jour avec des interruptions de cure de huit à dix jours.

Dans la tuberculose ulcéro-caséeuse chronique étendue et grave, ils disposent de 62 cas parmi lesquels :

— 30 sur lesquels le P. A. S. a une action nulle aussi bien sur les signes généraux fonctionnels que sur les bacilles et les signes radiologiques;

— 23 sur lesquels il agit favorablement seulement sur les signes cliniques : en particulier la fièvre est jugulée en six à huit jours, et la température se stabilise à 37°, en même temps que les malades ressentent une impression de bien-être. Là, le P. A. S. a autant d'influence que la streptomycine;

— 9 sur lesquels il agit non seulement favorablement sur les signes cliniques, comme dans les 23 cas précédents, mais aussi sur les signes radiologiques.

Dans la tuberculose ulcéro-caséeuse franche du type de l'infiltrat pneumonique précoce étendu à une partie de lobe, 56 malades sont classés. Ces malades, pour lesquels la collapsothérapie est indiquée, ont un état général très atteint; en particulier, la fièvre est très élevée. Dans 21 cas, l'action du P. A. S. est nulle sur les signes cliniques et radiologiques; dans 27 cas, la fièvre et l'état général sont favorablement influencés et, dans 8 cas, l'action est manifestement bienfaisante, à la fois sur les signes cliniques et sur l'image radiographique.

Dans les formes nodulaires disséminées aux nodules frais péricavitaires ou à distance (12 cas), la comparaison entre l'action du P. A. S. et celle de la streptomycine est en faveur de cette dernière. En effet, l'action du P. A. S. est nulle dans 2 cas, uniquement clinique dans 9 cas et à la fois clinique et radiologique dans 1 cas.

Dans les atteintes lobaires massives plus ou moins aiguës, l'action du P. A. S. est constante dans tous les cas étudiés (6 cas) : régression des signes cliniques et en particulier baisse de la température, mais l'action radiologique est nulle.

Dans les infiltrats précoces non ulcérés (5 cas), les résultats sont aussi intéressants.

Dans les tuberculoses hématogènes graves (miliaires pures, méningites, miliaires compliquées de méningite), ils disposent de 11 cas. Le pourcentage de guérison est de 55 %,

alors qu'il n'est que de 38 % avant l'emploi combiné du P. A. S. et de la streptomycine.

Enfin, dans les primo-infections tuberculeuses (4 cas) qui se traduisent chez l'adulte et l'enfant par la fièvre élevée et persistante et une atteinte sévère de l'état général, les résultats cliniques sont nets et l'action sur la fièvre et l'état général est rapide.

Debré et ses collaborateurs [14] ont aussi étudié le P. A. S. dans quelques cas de tuberculose infantile. Ce médicament a été donné à la dose d'environ 0,50 g. par kilogramme de poids, répartie en 6 à 8 prises quotidiennes dans 4 cas de tuberculose caséeuse uni ou bilatérale de l'adolescent, et dans 2 cas de tuberculose initiale. L'amélioration a été constatée jusque dans les images radiologiques. Par conséquent, elle est entière sur la chute thermique.

C. Limichin [40] a d'ailleurs consacré tout récemment sa thèse de médecine à l'étude du P. A. S. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire de l'enfant. A la suite de 22 observations d'enfants présentant des primo-infections et des tuberculoses ulcéro-caséeuses, elle préconise une posologie relativement forte : 0,50 g. par kilogramme de poids, à prendre *per os*, en doses fractionnées dans la journée, pendant six à douze mois.

L'évolution clinique est marquée de façon presque constante par une chute rapide de la température et de la vitesse de sédimentation globulaire, en même temps que par une reprise plus lente du poids. L'évolution des images radiologiques est toujours en retard sur l'évolution des signes cliniques.

Travaux effectués en 1951

Des précédents résultats du traitement de la tuberculose chez l'enfant, il est intéressant de rapprocher les travaux de Lesné, Lafay-Coletsos et Lefrançois [39]. Leurs conclusions font suite à l'étude de 28 malades de préventorium qui présentent dans 19 cas une opacité radiologique segmen-

faire ou lobaire, dans 3 cas une image de condensation limitée sans systématisation segmentaire précise, et dans 6 cas de volumineuses atteintes ganglionnaires. Tous ces sujets reçoivent chaque jour, pendant trois mois, en moyenne de 0,60 g. à 0,75 g. de P. A. S. par kilogramme de poids. Les résultats sont très favorables, car dès les premiers jours, apparaît une régression des symptômes cliniques, en particulier de la fièvre, à laquelle fait suite dans les semaines suivantes une amélioration de l'état général.

Selon Parodi [52], l'histoire de l'évolution de la tuberculose pulmonaire peut se schématiser de manière à distinguer trois périodes : une d'exsudation, une de prolifération et une de sclérose. Lorsque l'exsudation œdémateuse est au second plan, le P. A. S. influence très souvent, en plus des lésions, la température qui accompagne la tuberculose chronique. Il conclut que, ignorant l'origine de la température, nous ne pouvons pas dire si l'action *in vivo* s'exerce sur le bacille tuberculeux ou sur d'autres causes.

P. Véran [71] signale que l'adjonction de sulfone au P. A. S. n'augmente pas le nombre de malades améliorables par le P. A. S. seul, mais que la qualité bactériologique de l'amélioration est meilleure. D'où le retentissement sur le plan clinique et sur la température, et c'est là que résident la justification et l'intérêt des avantages bactériologiques de cette chimiothérapie. C'est d'ailleurs pour cette raison qu'on lui associe la streptomycine qui, en plus, retarde l'apparition de la résistance microbienne aux antibiotiques. (Dunner et Brown [22].)

Tempel et ses collaborateurs [62] divisent un lot de 283 malades en 4 groupes semblables comme âge, sexe, race, et comme durée, étendue et type d'affection. Aucun n'a reçu d'antibiotique auparavant. La durée du traitement qui sera institué est de cent vingt jours pour chacune des séries qui sont ainsi réparties :

Première série. — 66 malades traités par 1 à 2 g. de streptomycine par jour;

Deuxième série. — 25 malades traités par 12 g. de P. A. S. par jour;

Troisième série. — 97 malades traités par 1 à 2 g. de streptomycine tous les trois jours;

Quatrième série. — 95 malades traités par 1 à 2 g. de streptomycine tous les trois jours et par 12 g. de P. A. S. par jour.

Les 4 séries présentent quant aux signes cliniques, par conséquent pour la température, une amélioration équivalente. Cependant, les résultats bactériologiques sont plus marqués dans la quatrième série.

Pugh, Jones et Martin [53], dans 50 cas de tuberculose pulmonaire se divisant en 12 cas de lésions exsudatives récentes, 16 cas de lésions exsudatives chroniques, 15 cas de lésions exsudatives chroniques antérieures à quelques formes de collapsothérapie et 7 cas de lésions régressives traitées par collapsothérapie et chez lesquels le P. A. S. est administré pendant douze semaines, obtiennent une amélioration de la température et des signes cliniques.

P. Véran et U. Guinot [70] administrent du P. A. S. à 121 malades pendant une période allant de cinquante jours à huit mois (environ 20 g. par jour, en 8 prises par vingt-quatre heures, dont une nocturne), et jugent des résultats après un recul de trois à six mois. Ils ont éliminé les malades présentant des états cavitaires sur lesquels le pneumothorax se révèle efficace, et des formes cliniques comportant un danger vital nécessitant la streptomycinothérapie associée ou non avec le P. A. S. Ils ont, au contraire, retenu : les tuberculoses vraisemblablement curables spontanément, mais pour lesquelles on espère du P. A. S. une amélioration plus rapide; les phtisies vraisemblablement incurables, les tuberculoses streptomycino-résistantes et les « autour » de la collapsothérapie dans lesquels le P. A. S. est utilisé dans l'espoir de la rendre possible, pour en améliorer les conditions et en combattre les complications.

L'action sur les signes fonctionnels, généraux ou radiologiques s'est révélée indépendante du sexe et de l'âge du

sujet. La fièvre, élevée depuis un mois avant le début du traitement, cède complétement en quelques jours dans 50 % des cas (15 observations). Dans 3 cas de tuberculose pneumonique aiguë, l'action antipyrétique est nulle pendant dix jours, et la fièvre cède rapidement à la streptomycinothérapie.

Chez les phtisiques, cette action antifébrile n'est pas durable, mais ne s'accompagne pas de sueurs, ce qui est un avantage chez les tuberculeux.

Sur l'ensemble des cas traités, l'action antithermique rapide ou lente et progressive est moins remarquable que par la streptomycine (65 %).

Sur 4 cas de bronchopneumonie tuberculeuse aiguë frappant un lobe ou débordant en nodules sur le poumon sous-jacent, avec des états cavitaires au sein de la masse pneumonique, le P. A. S. administré seul pendant plus de huit jours s'est révélé particulièrement efficace sur la fièvre.

L'amélioration fonctionnelle, si elle doit se produire, apparaît après deux à trois semaines et se développe indépendamment de toute amélioration anatomique.

Chez les phtisiques, il n'y a que des chances limitées d'apporter une amélioration souvent suivie de reprise évolutive. Son action est essentiellement antipyrétique et antisécrétoire et ne s'accompagne qu'exceptionnellement d'une amélioration anatomique.

M. Granjon [27] étudie la P. A. S.-thérapie à l'Hôpital maritime de Lorient. Il utilise la voie buccale (de 15 à 20 g. par jour) et apporte ainsi 56 observations nouvelles. Il divise ses malades proprement pulmonaires en deux grandes catégories : lésions excavées et lésions non excavées, auquelles il adjoint quelques observations de primo-infections et de manifestations pleurales.

Dans les manifestations pleurales (4 cas), il note les mêmes effets heureux sur l'asthénie, le poids, la vitesse de sédimentation et sur la température. Dans l'observation type, la température, qui était de 40°, tombe en dix jours.

Dans les primo-infections, 4 jeunes gens, entre seize et dix-huit ans, et un enfant de deux ans, l'image radiologique diminue considérablement et va même jusqu'à disparaître; l'état général est toujours rapidement relevé, l'appétit retrouvé et la température normalisée.

Dans les infiltrats récents non excavés, 14 cas sont étudiés : 3 cas conduisent à une apyrexie complète, 3 cas présentent une amélioration passagère suivie de rechute, 5 cas se stabilisent, et dans les 3 autres cas particuliers on note un échec du P. A. S. par intolérance digestive totale.

Dans les tuberculoses excavées, il relève 27 observations de malades traités par le P. A. S. et 6 observations de malades traités par l'association streptomycine-P. A. S. Parmi tous ces cas qui sont du domaine où le P. A. S. a une action plus aléatoire, un cas s'est aggravé et 12 cas ne présentent aucun effet appréciable. 11 autres malades indiquent un effet clinique évident qui porte sur la courbe de poids, la vitesse de sédimentation, la température. Enfin, 3 malades présentent une très bonne amélioration. L'association du P. A. S. avec la streptomycine ne lui donne pas des résultats classiques, car il ne possède pas assez d'observations pour pouvoir conclure, et celles qu'il rapporte sont des cas graves de lésions associées où le moindre succès thérapeutique prend une grande importance.

C. Jubert [31] étudie le P. A. S. en perfusions intraveineuses dans les services de Paraf et de Zivy. Il obtient 86,8 % d'améliorations générales dans les formes fébriles de tuberculose pulmonaire commune. L'action du P. A. S. employé *per os* à doses très élevées, donne des résultats comparables.

Enfin, Duroux et Coletsos (*) présentent des malades cachectiques, hautement fébriles, qui sont transformés en

---

(*) Duroux (A.) et Coletsos (J. P.). — Etude clinique et bactériologique de 58 cas de tuberculose pulmonaire excavée traités par l'association streptomycine-P. A. S. en perfusion courte. *Revue de la Tuberculose*, 1951, **15**, 781.

deux ou trois semaines par l'utilisation de perfusion courte de P. A. S. Leurs résultats sont bien supérieurs à l'action clinique de la streptomycine ou du P. A. S. buccal donnés séparément.

Commentaires

L'étude précédente nous permet de tirer les résultats suivants relatifs à l'action du P. A. S. sur la température des tuberculeux pulmonaires :

1° De tous les signes cliniques (fièvre, amaigrissement, expectoration), biologiques (vitesse de sédimentation) ou radiologiques, c'est la température qui est le plus sensible à l'action du produit.

2° Cette action est indépendante du sexe et même de l'âge du sujet. Cependant, chez l'enfant, la chute de la température est, d'une manière presque constante, plus rapide, de même que celle de la vitesse de sédimentation.

3° L'action sur la température est surtout marquée dès le début de la première semaine.

4° Pour que le P. A. S. produise une action durable sur la température, il ne faut pas cesser trop tôt le traitement. La durée dépend encore du degré de gravité de la maladie.

5° Une prolongation excessive du traitement au P. A. S. peut ne plus donner, par la suite, une action sur la température et entraîne la résistance du bacille de Koch à ce médicament, quoique celle-ci soit plus rare que la streptomycino-résistance.

6° Le pourcentage des variations de la température au cours du traitement de la tuberculose par cette médication peut se décomposer ainsi :

a) 80 à 75 % chez qui la fièvre baisse jusqu'à la normale;

b) 10 à 12,5 % chez qui la fièvre baisse sans atteindre la normale;

c) 10 à 12 % chez qui la fièvre n'est pas modifiée.

Ces chiffres n'ont qu'une valeur relative. Il est évident qu'ils dépendent de la gravité de la maladie et de sa forme clinique anatomo-radiologique.

7° L'action du P. A. S. sur la température est la plus nette dans les cas pulmonaires suivants :

a) Cas récents, aigus;

b) Cas anciens, chroniques, avec dissémination récente;

c) Cas de disséminations aiguës au cours de différents modes de collapsothérapie.

8° Le P. A. S. a peut-être une action antithermique essentielle indépendante de son action antitoxique, antibacillaire et antihormone hypophysaire. Cette action antithermique peut aussi se rencontrer dans certains cas de fièvre de Malte traités par ce médicament.

9° En rapprochant l'action du P. A. S. et de la streptomycine sur la température, ces deux médicaments ayant pu être employés l'un avant l'autre et vice versa ou simultanément, on arrive aux résultats suivants :

a) Pour la plupart des auteurs, l'action du P. A. S. sur la fièvre est comparable à celle de la streptomycine; pour d'autres, elle est plus active que celle de la streptomycine, et son action sur les sécrétions bronchiques serait, en outre, supérieure; enfin, pour la minorité des chercheurs, son action antithermique serait moins remarquable que celle de la streptomycine.

b) Le P. A. S. utilisé après la streptomycine agit mieux sur la chute de la température.

c) Il agit souvent quand la streptomycine ne donne rien.

d) D'une manière générale, l'association du P. A. S. et de la streptomycine a une action plus active sur la chute de la température que chacun de ces deux produits employé seul. Paraf obtient ainsi une chute spectaculaire en quatre jours. Il en est de même de l'utilisation des sulfones et du P. A. S. combinés.

10° Les résultats obtenus sur la fièvre par perfusion intraveineuse du P. A. S. sont comparables à ceux réalisés par ce médicament administré à forte dose par la voie buccale. Pour Duroux, lorsque le P. A. S. est utilisé en perfusion courte, ces résultats sont supérieurs à ceux fournis par la streptomycine ou le P. A. S. buccal.

DEUXIÈME PARTIE

LES VARIATIONS DE LA TEMPÉRATURE AU COURS DES INCIDENTS ET DES ACCIDENTS DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE PAR LE P. A. S.

Généralités

Notre organisme peut être considéré comme étant dans un équilibre physico-chimique complet et peu stable. Chaque médicament administré doit être assimilé. L'organisme se montre le plus souvent très tolérant, même si les doses qu'il reçoit sont élevées. Cependant, des incidents et accidents graves peuvent s'observer au cours de toute chimiothérapie. Le P. A. S. ne fait pas exception à cette règle et l'on rencontre, au cours des études prolongées et suivies de son action pharmacodynamique dans la tuberculose pulmonaire, des accidents comparables dans certains cas à ceux obtenus avec l'arsenic trivalent par exemple.

Dans l'étude bibliographique de cette question, nous énumérerons très rapidement les incidents et accidents qui ne sont pas accompagnés de fièvre ou que les auteurs n'ont peut-être pas signalés parce que la réaction fébrile est insignifiante et passe au tout second plan.

Le premier chapitre traitera de ces phénomènes accompagnés de fièvre, et le deuxième chapitre des accidents uniquement fébriles.

*
**

Toutes les publications sont d'accord pour signaler les accidents qui portent *sur les fonctions digestives*. Ces troubles gastro-intestinaux sont les plus communs et banaux. Ils se manifestent par des nausées, vomissements, aigreurs, brûlures gastriques, diarrhée (C. Jubert [31], Jullien [33], G. Vallentin [66], Sivrière [58], Eastlake et Barach [25], Carstensen [9], Debré [14]).

Duroux et ses collaborateurs [23] font en particulier remarquer que, par suite de ces troubles digestifs, 100 sur 300 de leurs malades, soit le tiers, ne peuvent tolérer ce médicament. Les 200 autres comprennent encore 60 % de malades qui présentent ces réactions gastro-intestinales. Mais, après un amaigrissement passager, il se fait une accoutumance qui rend possible la poursuite prolongée des cures.

P. Véran [43] donne une statistique différente : 12 % seulement de ses malades ne supportent pas le P. A. S.; 8 % n'ont accepté ultérieurement que 12 g.; 7%, enfin, deviennent intolérants après deux mois de traitement.

La différence provient vraisemblablement de l'état de l'estomac et de l'intestin des malades avant le traitement, et il convient de les trier avant de les soumettre à une cure de P. A. S.

P. Véran publie, en outre, des *accidents dermotropes* qui, pour lui, sont rares (3,3 % des accidents).

Des manifestations cutanées sont aussi rapportées par Lesnes et ses collaborateurs [39], Jullien [33], F. E. Joulès et Nassau [29], R. R. Kierland et Davia T. Carr [34], Secousse et ses collaborateurs [56], A. Tzanck [64], J. Loubeyre et M^lle^ E. Farkas [41].

On peut les résumer en érythèmes morbilliformes ou scarlatiformes, urticaires géants, éruptions bulbeuses érosives, œdèmes de Quincke, érythrodermies squameuses généralisées... Certains de ces malades sont quelquefois sensibilisés à la position d'un groupe chimique en para, ce qui

explique certains cas d'intolérance, mais ce sont le plus souvent des cas de sensibilisation plutôt que des cas d'intoxication.

La fonction rénale peut être aussi atteinte. D'une manière générale, cette action est le plus souvent passagère et insignifiante, mais elle peut aussi être très sévère, surtout si la tuberculose pulmonaire se complique d'une tuberculose rénale (B. Carstensen et Sjölin [9], Vic-Dupont [21], W. Jullien [33]).

Les troubles sanguins rencontrés sont des purpuras rarement graves, de la ménorragie, de l'hypothrombinémie et même la disparition momentanée de la prothrombine, de l'anémie hémolytique aiguë, des troubles de l'hématopoïèse (Secousse [56], Janet [28], Warembourg [73], A. Dufourt [20], Croizat [12], Semelaigne [57]).

Il y a environ 4 % de malades traités par le P. A. S. qui présentent des troubles *de la fonction hépatique :* ictères bénins le plus souvent (Secousse [56], Brun et ses collaborateurs [6]).

Brun observe [5, 7], en outre, chez un de ses malades, l'apparition d'une polynévrite sensitivo-motrice diffuse avec parésie cubitale double persistante.

CHAPITRE PREMIER

Incidents et accidents fébriles du P. A. S.

Etude historique

Au début de ce chapitre, nous étudierons les accidents et incidents où la fièvre n'est qu'un élément d'un tableau parfois complexe. Nous le terminerons par l'étude rapide des accidents de perfusion.

Jean Tapie et ses collaborateurs [61], à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, publient l'observation très intéressante d'un sujet qui tolère parfaitement pendant onze jours une dose quotidienne de 18 g. de P. A. S. et présente le douzième jour une importante réaction fébrile accompagnée de céphalée, frissons, érythème, urticaire fugace. Si l'on interrompt la médication, les malaises cessent, mais ils réapparaissent avec sa reprise. Ils essayent d'interpréter ces différents smptômes et la première hypothèse qui leur vient à l'esprit est d'incriminer la susceptibilité particulière du sujet au P. A. S. et les manifestations d'intolérance du type allergique seraient représentées par l'éruption urticarienne, la tuméfaction des lèvres, la congestion de la face, l'élévation thermique et l'oligurie transitoire. Cette sensibilisation n'apparaît que le douzième jour (la dose de P. A. S. atteint progressivement 18 g. par vingt-quatre heures). Les mêmes incidents sont enregistrés avec deux marques différentes de P. A. S.

A. Dufourt, C. Ollagnier et R. Touraine [19] publient deux cas d'éruptions fébriles, scarlatiniforme chez l'un, urticarienne chez l'autre, survenus vers le vingt-cinquième

jour d'une absorption quotidienne de 15 g. de P. A. S. Il y a récidive quelques minutes après la tentative de reprise du traitement, ce qui oblige à l'interrompre définitivement.

De même J. Le Melletier et J. Gerphagnon [38] signalent un cas de manifestation d'intolérance fébrile cutanée et rénale avec éruption scarlatiforme et cylindrurie.

La reprise du traitement se traduit immédiatemet par ascension thermique, abattement, cyanose, prurit et suspension de diurèse.

Moschini et Aricchio [42] observent eux aussi 3 cas d'éruptions papulo-érythémateuses ou morbilliformes accompagnées cette fois d'altération de la fonction hépatique. Dans tous les cas que J. Le Melletier envisage, il fait ressortir que les accidents apparaissent au bout d'un certain délai (huit jours à six semaines et demie) de la mise en train du traitement par le P. A. S. La reprise de la cure détermine leur réapparition immédiate et brutale. Cette intensité véritablement alarmante, l'aspect clinique et le déroulement de ces manifestations l'amènent à conclure à une sensibilisation manifeste acquise à la drogue et il la classe dans le cadre des médicaments allergiques.

Jullien conseille alors l'emploi des antihistaminiques. Véran, dans cette même séance, l'approuve. Les accidents allergiques cutanés sont rares : 3 sur 150 malades qu'il a traités par le P. A. S. Leur apparition doit faire cesser immédiatement et définitivement ce traitement, car ils s'aggravent ou récidivent d'une façon assurée, comme jadis les accidents semblables avec la chrysothérapie. Il relève, d'une part, une érythrodermie vésiculo-œdémateuse, analogue à celle décrite par Milican à propos de l'arsénobenzol, survenue après 800 g. de P. A. S. chez une malade ayant présenté de l'urticaire depuis huit jours et ingéré malgré cela 20 g. de P. A. S. par jour; et, d'autre part, deux urticaires géants généralisés ayant récidivé sitôt après la reprise du P. A. S. et qui cèdent chaque fois en deux jours aux antihistaminiques de synthèse.

P. Joulia, L. Texier et P. Junes [30] signalent, chez une femme traitée au P. A. S. (15 g. par jour) pour bronchopathie traînante, l'apparition d'une grande érythrodermie avec infiltration, desquamation, prurit ardent et un état un peu fébrile. La guérison est complète en dix jours et 5 g. de P. A. S. redonnés à ce moment là produisent un retour éphémère de ces mêmes accidents.

Chez une autre de leurs malades, une reprise de P. A. S. après interruption provoque des accidents comparables avec choc, fièvre élevée, frissons et crise d'urticaire.

A. Germain et ses collaborateurs [26] exposent l'observation d'un tuberculeux pulmonaire qui reçoit pendant deux mois un total de 600 g. de P. A. S. et qui, huit jours après la cessation de ce traitement, commence une érythrodermie vésiculo-œdémateuse compliquée d'une néphrite subaiguë. Le début des manifestations cutanées ne provoque aucune élévation thermique et la réaction n'apparaît que douze jours après : elle est modérée aux alentours de 38°. Germain soutient que ces accidents cutanés ne ressemblent guère à ceux rapportés ces derniers temps par plusieurs auteurs (Kierland, Tapie, Dufourt, Secousse). Ils ont un caractère de gravité non encore rencontré. Il s'agit, d'après lui, d'une sensibilisation tardive ou d'un réveil biotropique, comme cela se voit dans certaines érythrodermies post-arsénobenzoliques, alors que chez les autres chercheurs les réactions sont du type allergique, précoce, et surviennent à chaque reprise du P. A. S. et le soir même.

Enfin, J. Brun, J. Vallier et J. C. Kalb [7] présentent 2 malades qui, outre des phénomènes cutanés et fébriles, manifestent des réactions nerveuses ou méningées particulièrement sévères. L'intérêt de ces observations est non seulement dans leur rareté, mais dans le fait qu'elles revêtent l'allure d'accidents de sensibilisation les plus typiques et permettent ainsi de discuter le mécanisme pathogénique du P. A. S. Tous ces troubles disparaissent par l'arrêt de ce médicament. Ces auteurs se demandent si cet état de

sensibilisation, qui semble devoir expliquer les accidents nerveux précédents, doit être aussi invoqué pour les troubles cutanés, fébriles, ictériques survenant isolément. Ils n'osent pas l'affirmer : « Il ne faut pas vouloir s'attacher à une doctrine pathogénique univoque et, là comme ailleurs, le facteur toxique, le facteur allergique, voire même le biotropisme sont susceptibles d'être invoqués sans qu'il soit possible de discerner toujours exactement ce qui revient aux uns et aux autres. Ces accidents, quelle que soit leur nature exacte, paraissent liés surtout à des conditions de terrain et de fragilité personnelles : la voie d'introduction de la drogue n'intervient pas; d'après notre expérience, les injections intraveineuses de P. A. S.-subtosan, que nous pratiquons suivant la technique mise au point par nous, ne nous ayant pas donné plus d'accidents d'intolérance ou de sensibilisation que la voie orale ».

A cette même séance, Lefèvre souligne que ces accidents sont superposables à ceux que provoquent les sels d'or : les uns purement fébriles s'accompagnant de leucocytoses, les autres cutanés sont suivis d'éosinophilie.

*
**

Enfin, au sujet de l'emploi du P. A. S. *en perfusion intraveineuse,* Duroux [23] conclut que les accidents sont essentiellement veineux, sous forme d'inflammation locale le long du trajet de la veine (véritable périphlébite), ou de thrombose veineuse. Mais il faut employer une eau strictement dépourvue de corps pyrogènes (J. Paraf et ses collaborateurs [48, 49]), si l'on veut éviter des accidents sérieux tels que celui survenu chez une de ses malades méningitiques avec fièvre à 40° et un état de collapsus cardio-vasculaire heureusement sans gravité. Il souligne ainsi l'intérêt du nouveau soluté préparé par Douris et Bory et étudié dans nos généralités sur le P. A. S.

P. Tulou et J. Pellerat [63], étudiant aussi la voie intraveineuse, observent très rarement des réactions thermiques.

Ils les classent en deux catégories : le premier type, assez rare, se manifeste par une poussée fébrile brutale à 40° avec frissons, état de choc. Elle serait due, d'après eux, à des impuretés provenant soit du sérum, soit « des canalisations non parfaitement nettoyées »; le deuxième type correspond régulièrement à une température supérieure de 5/10es à 10/10es à celle du début du traitement. Il pense qu'il s'agit ici d'une action biotropique du médicament qui ne contre-indique pas sa poursuite. Paraf, lors de cet exposé, souligne que, dans son expérience personnelle, il n'a jamais observé d'accident vasculaire plus grave qu'une thrombose l'obligeant à changer de veine. Pour lui, plutôt que la tolérance individuelle, la qualité du P. A. S. employé joue un grand rôle. Il peut se produire du méta-amino-phénol toxique lors de la stérilisation des solutions par la chaleur.

Duroux et Coletsos (*) observent des accidents fébriles 5 fois sur 107 malades traités : ils surviennent plus ou moins précocement, en moyenne après 30 à 40 perfusions courtes, sous forme d'accès fébrile journalier avec décalage important de la température du matin et du soir. Ils disparaissent dès la cessation du traitement.

Commentaires

Après l'étude bibliographique des incidents et accidents fébriles, nous pouvons faire les remarques suivantes :

1° La fièvre est le plus souvent accompagnée de phénomènes dermotropes : urticaire pouvant être généralisé, éruption scarlatiniforme, prurit, éruption papulo-érythémateuse ou morbilliforme (quelquefois accompagnée d'altération de la fonction hépatique), érythrodermie vésiculo-œdémateuse, érythrodermie avec infiltration.

2° La fièvre peut être suivie d'accidents rénaux se

(*) Duroux (A.) et Coletsos (J. P.). — Etude clinique et bactériologique de 58 cas de tuberculose pulmonaire excavée traités par l'association streptomycine-P. A. S. en perfusion courte. *Revue de la Tuberculose*, 1951, **15**, 781.

manifestant par des phénomènes divers : diminution de la diurèse, cylindrurie, élévation de l'azotémie, néphrite aiguë.

3° Les poussées fébriles peuvent être concomitantes de manifestations nerveuses ou méningées particulièrement sévères.

4° Dans ces incidents et accidents, le facteur toxique n'agit pas seul. Le principal est le facteur allergique (environ 3 % des accidents), voire même biotropique. On rencontre donc des accidents semblables à ceux provoqués par l'emploi des sels d'or ou des arsénobenzols, et il ne faut pas oublier que tous ces incidents sont fonction du terrain des malades traités par le P. A. S. Comme dans toutes les chimiothérapies, les accidents observés sont des accidents d'intolérance le plus souvent.

5° La plupart des accidents apparaissent du huitième jour au deuxième mois à partir de la mise en train du traitement, et la reprise de la médication détermine leur réapparition immédiate et brutale. Certains peuvent même apparaître quelques jours après la cessation des prises de P. A. S.

6° Lors de la perfusion intraveineuse du P. A. S., on note, outre des accidents veineux locaux (inflammation de la veine, thrombose), un véritable choc dramatique avec fièvre à 40°, ou bien une augmentation de la température initiale de 5/10es à 10/10es de degré. Ces accidents sont imputables, soit à des impuretés de la solution elle-même ou du matériel utilisé, soit à une action biotropique du P. A. S. Ils sont d'ailleurs comparables à ceux obtenus avec la perfusion de la plupart des médicaments.

Le soluté préparé par Douris et Bory est un gros progrès dans cette voie : il est incolore, stérile, apyrogène, stable, n'attaque pas l'endothélium veineux et évite l'emploi de l'héparine.

Au cours des perfusions courtes, Duroux et Coletsos obtiennent des accès fébriles dans 4,6 % des cas traités.

CHAPITRE II

Les réactions purement fébriles du P. A. S.

Etude historique et observations personnelles

Dans ce deuxième chapitre, nous exposerons les cas où la fièvre occasionnée par l'absorption du P. A. S. chez un tuberculeux pulmonaire est le signe unique de l'accident.

Quoique P. Paillas, G. Toussaint et nous-même ayons été les premiers à les rapporter, nous relaterons nos observations en dernier lieu et nous essayerons de déterminer la nature de ces accidents fébriles.

La première publication que l'on rencontre après la nôtre est celle de Davin et Rogers [13] : sur 85 malades traités par le P. A. S., 4 présentent une réaction toxique aiguë caractérisée par une ascension thermique à 39° et 40°, accompagnée de prostration sévère, de nausées et de vomissements. Sur ces 4 cas, 3 récidivent après reprise du traitement et se calment rapidement lorsque l'on arrête cette médication.

Puis vient le travail de B. Kreis et de ses collaborateurs [35]. Ces auteurs exposent plusieurs aspects de ces variations de température : ce sont des clochers fébriles, tantôt isolés, tantôt groupés en une sorte de fièvre hectique ou une élévation progressive de la température simulant une poussée évolutive ou encore une fièvre prolongée survivant à la cessation du traitement.

Ces poussées fébriles se produisent chez 8 de ses malades traités au P. A. S. : ce sont des femmes et des hommes

atteints de formes variées de tuberculose, nodulaires ou cavitaires, tantôt limitées, apyrétiques, tantôt bilatérales, étendues et fébriles.

Ces phénomènes apparaissent le plus souvent du huitième au trente-huitième jour après le début de la médication et correspondent à l'absorption de 150 à 400 g. de P. A. S. La dose journalière, de même que la forme du produit, granulés, comprimés, poudre, sont indifférentes. Les urines ne contiennent ni albumine, ni cylindres. Mais avec Davin et Rogers, ces auteurs signalent de la leucopénie. La fièvre est sensible aux antithermiques. Mais, ce qui frappe l'esprit, c'est la chute brusque et définitive de la température lorsque l'on supprime le P. A. S. La reprise du traitement entraîne immédiatement un accès fébrile. Kreis souligne cependant que, chez un de ses malades dont les accidents fébriles datent du 13 août, l'épreuve a été concluante le 26 août et le 21 octobre, alors qu'en septembre la prise de P. A. S. n'avait entraîné aucune réaction fébrile, et il conclut : « Ce fait suggère que la reproduction de la fièvre n'est peut-être pas nécessairement toujours obtenue ».

Véran [7], lui aussi, pense que les poussées fébriles de deux ou trois jours peuvent ne pas se reproduire malgré la reprise du P. A. S.

Enfin, J. Colbert et R. Mottet [11], dans le *Journal des Praticiens* du 28 juin 1951, rapportent le cas d'une jeune opérée qui présente une réaction fébrile générale intense tout aussi spectaculaire que la nôtre, dont l'exposé va suivre. Cette malade fut prise de nausées et secouée de frissons violents avec une température voisine de 40° le premier jour après l'absorption de 3 g. de P. A. S.

Et nous en arrivons à l'exposé de nos observations sur les poussées fébriles du P. A. S.

Observation I

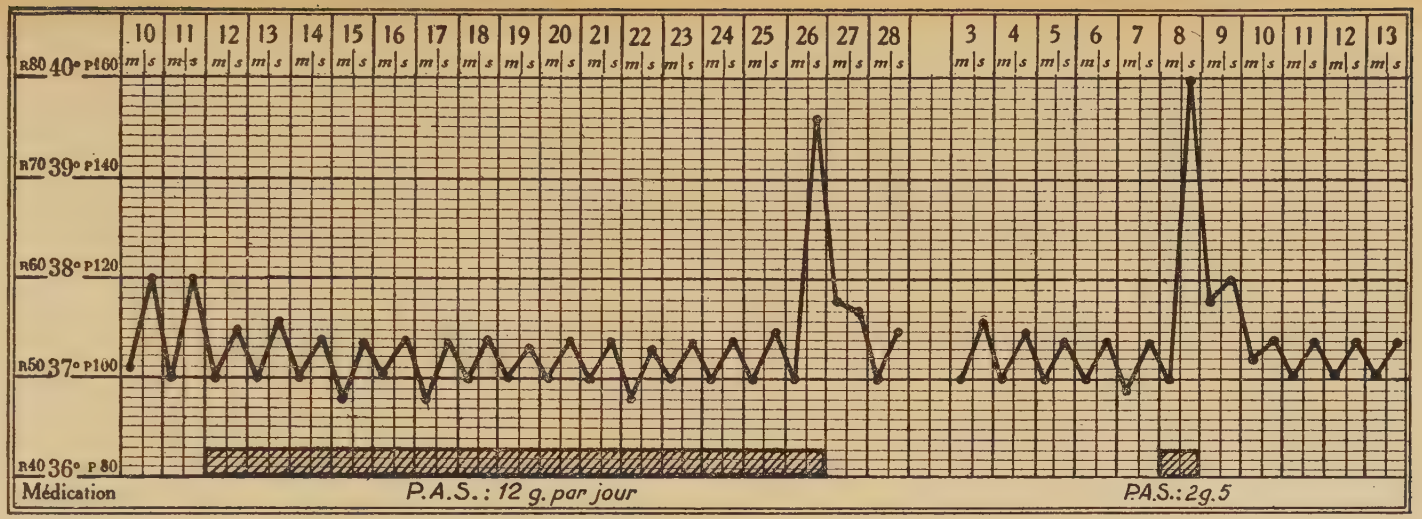
I... P., quarante-neuf ans, mécanicien, entre à l'Hôpital, le 15 septembre 1949, pour tuberculose ulcéro-nodulaire bila-

térale. La température oscille entre 37° et 38°. Traité par la streptomycine, à la dose de 1 g. par jour, la fièvre est peu influencée, mais le malade tolère bien cet antibiotique. Devant l'insuffisance d'action de ce médicament, alors que l'on atteint la dose de 90 g., on décide de commencer un traitement par le P. A. S. Il débute le 12 décembre, à la dose de 12 g. de P. A. S. granulé. La fièvre tombe aussitôt entre 37° et 37°4. Le 26 décembre, ascension brutale de la température à 39°6 avec frissons impressionnants durant près de deux heures, pâleur, prostration, céphalée vive. On arrête les prises de P. A. S.; quantité totale absorbée : 180 g. Au bout de quelques heures, la température baisse. Le 27 décembre, elle est de 37°8 le matin et de 37°7 le soir. Pendant les onze jours suivants, elle se situe entre 37° et 37°6. Le 8 janvier 1950, tentative de reprise du P. A. S. en comprimés à 0,50 g. Au 5e comprimé, les phénomènes précédents se reproduisent avec la même intensité. La température monte à 40°. On cesse de nouveau le traitement. La fièvre, le lendemain, est de 38° et, les jours suivants, elle oscille entre 37° et 37°4. On reprend alors le traitement à la streptomycine.

Observation II

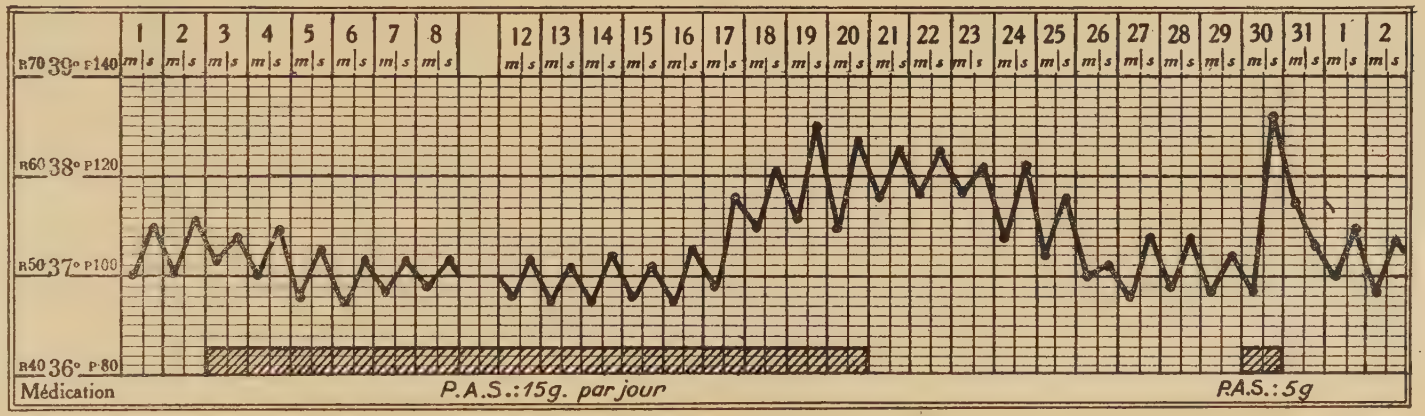
G... R., vingt-sept ans. Ce malade entre dans le Service avec une tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale. Sa température évolue depuis deux semaines entre 37° et 37°6. On décide de le traiter avec 15 g. de P. A. S. granulé par jour. On commence le 3 janvier 1950. Le 7 janvier (c'est-à-dire le quatrième jour), la température est revenue à la normale. Mais le 17 janvier (soit le quatorzième jour), la température remonte. Le 19 janvier, elle est, le soir, à 38°5, et le 20 elle est à 38°4. Cette ascension thermique est accompagnée d'asthénie, d'anorexie et, surtout, de pâleur. On décide d'arrêter le traitement qui dure depuis dix-huit jours. P. A. S. absorbé au total : 270 g. La température redescend alors à la normale et oscille entre 36°9 et 37°4. Le 30 janvier, soit dix jours plus tard, on reprend la médication au P. A. S. Mais le soir même, après absorption de ce produit (10 comprimés de Bactylan), poussée fébrile à 38°5. On arrête immédiatement le P. A. S. et on constate une chute de température plus brutale que lors du premier accident.

DÉCEMBRE 1949. JANVIER 1950.



OBSERVATION I (L... P.)

JANVIER 1950. FÉVRIER 1950.



OBSERVATION II (G... R.)

Observation III

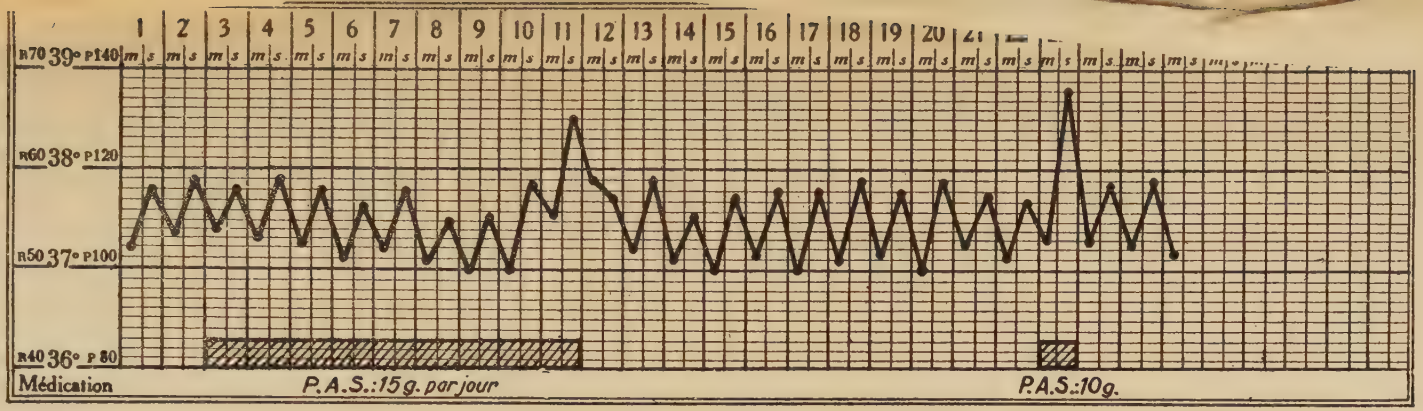
F... P., quarante-six ans. Tuberculose légèrement excavée du sommet gauche. Le traitement au P. A. S. est institué le 3 février 1950, à raison de 15 g. par jour, soit 30 comprimés de Bactylan. La température baisse très peu et, le huitième jour, on note une légère ascension qui atteint 38°5 le lendemain. On arrête alors la médication. P. A. S. absorbé au total : 135 g. La température tombe à 37°7 et oscille ensuite entre 37° et 37°7. Le 23 février, douze jours plus tard, le P. A. S. est redonné sous forme de granulés solubles : 10 g. sont absorbés. Immédiatement, la température monte à 38°8 et le malade frissonne. Il est angoissé, pâle et dyspnéique. On supprime aussitôt le P. A. S. et la fièvre tombe le lendemain pour se maintenir entre 37°2 et 37°8.

Observation IV

L... J., vingt-trois ans, comptable. Ce malade présente, en février 1950, une primo-infection et fait, en mars 1951, une pleurésie droite. Le P. A. S. est prescrit à la dose de 15 g. de granulés glutinisés par jour. Le traitement commence le 23 mars 1951. La température, voisine alors de 39°, tombe rapidement en sept jours puis remonte à 38°2, le 2 avril, en cinq jours. Le patient se plaint, en outre, de désordres gastro-intestinaux. On continue quand même le traitement, et deux clochers isolés apparaissent le 7 et le 16 avril, les poussées fébriles se chiffrant respectivement à 38°2 et 38°5, accompagnées de douleurs gastriques et de vomissements. On arrête la cure le 20 avril. Il a absorbé en tout 435 g. de P. A. S. Après huit jours de repos, le 29 avril, on administre 15 g. de P. A. S. On note le soir même un nouveau clocher à 38°5 accompagné de frissons, céphalée et pâleur. Le médicament est alors définitivement arrêté et la fièvre tombe brutalement à 36°9 le lendemain matin.

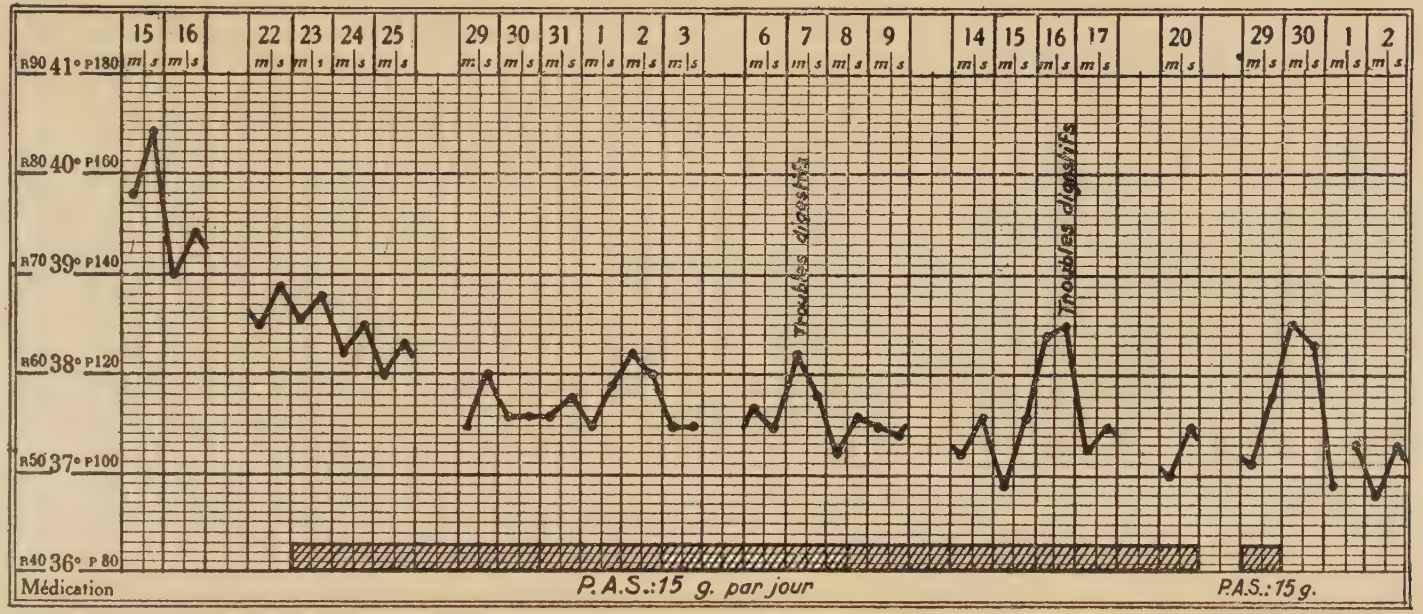
Pathogénie

L'origine de ces accidents fébriles a été bien étudiée par B. Kreis et ses collaborateurs [35], et nos observations confirment la pathogénie qu'il en donne.



SERVATION III (F... P.)

MARS 1951. AVRIL 1951. MAI 1951.



OBSERVATION IV (L... J.)

Souvent, on associe le P. A. S. à la streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. La première idée qui vient à l'esprit est donc de savoir la part qui revient à la streptomycine dans ces réactions fébriles. Or, il est très facile d'éliminer son influence : en effet, d'une part, les accidents fébriles sont obtenus avec le P. A. S. seul et, d'autre part, l'arrêt, la reprise et la continuation de la streptomycine ne provoquent aucun incident.

Kreis a alors pensé à une action *d'origine infectieuse.* Mais toutes les analyses bactériologiques de sang et d'urine n'ont révélé la présence d'aucun germe. La contre-épreuve du traitement à la pénicilline n'a donné aucun résultat, et c'est toujours la suppression du P. A. S. qui amène l'arrêt de ces accidents. Les hématozoaires du paludisme ont même été recherchés sans succès.

On a pensé à des *accidents liés à la bactériolyse,* analogues à la réaction d'Herxheimer. C'est une hypothèse retenue parfois lorsqu'on étudie les accidents des chimiothérapies. Mais cette théorie trouve surtout son application dans d'autres infections que la tuberculose. Il ne s'agit pas non plus d'accidents toxiques puisqu'ils sont apparus à des doses habituellement bien supportées par la presque totalité des sujets.

Et l'on ne peut retenir que la *sensibilisation du sujet.* C'est elle qui expliquerait le mieux ces accidents d'intolérance, quoique les cuti-réactions au P. A. S. pratiquées par Kreis aient été négatives. Il élimine lui aussi les impuretés que pourrait contenir le produit, car les accidents qu'il a obtenus, comme d'ailleurs les nôtres, l'ont été avec du P. A. S. d'origines très diverses.

Les observations de A. Tzanck [64], de même que les travaux de Tapie [61], J. Le Melletier [38], Véran [70], J. Brun [7], exposés dans le chapitre précédent, confirment d'ailleurs cette action allergique qui se complique naturellement de l'état du terrain des malades traités au P. A. S.

Et nous conclurons, avec Kreis, que l'on peut « ainsi

identifier l'origine médicamenteuse de la fièvre qui apparaît comme une réaction d'intolérance au P. A. S. ».

F. Cardis [8] est lui aussi de cet avis, et il ajoute : « Ces faits d'allergie vraie au P. A. S. commandent l'arrêt immédiat du remède ».

Ainsi retrouve-t-on, ici encore, le rôle primordial de l'intolérance, si brillamment défendu par A. Tzank dans les accidents des diverses chimiothérapies.

Commentaires

L'étude comparée de nos 4 observations, jointes à celles que nous avons relevées dans la littérature, permet de fixer les résultats suivants :

1° On peut classer les accidents fébriles en 2 types. Ils se manifestent, en effet, tantôt en accès fébriles brutaux et très rapides pouvant aller jusqu'à 40° de température, tantôt en accidents présentant une élévation progressive de la température pendant plusieurs jours (de deux à cinq jours).

2° Dans nos 4 observations, nous avons noté la pâleur du sujet, ce qui nous a fait de suite penser à l'action du P. A. S. dans l'origine de cette fièvre. La reprise du traitement, avec des P. A. S. de marques différentes, a d'ailleurs toujours confirmé que ce produit était bien seul en cause.

3° Il s'est agi d'accidents fébriles purs, car pas un de nos cas fébriles n'a été accompagné de phénomènes cutanés tels que : prurit, urticaire, éruptions morbilliformes, etc.

4° Ces poussées fébriles se rencontrent dans les deux sexes chez des malades présentant des formes variées de tuberculose.

5° Les accidents fébriles apparaissent dans la deuxième ou la fin de la troisième semaine après le début du traitement au P. A. S. (du huitième jour au vingt-cinquième jour dans nos observations).

6° Ils se produisent au bout de l'absorption d'une quantité

indéterminée de P. A. S. Pour nos cas, elle varie de 135 g. à 435 g. et, dans la littérature, de 80 g. à 608 g.

7° La dose quotidienne de P. A. S. n'est pas non plus un facteur déterminant. Elle varie du simple au double : 9 g. à 18 g. (pour nos cas, 2,50 g. à 15 g.).

8° La forme du produit, dragées, poudre, granulés, granulés glutinisés, est indifférente.

9° Ces réactions fébriles sont les manifestations de l'intolérance de certains organismes au P. A. S.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. — De tous les signes cliniques, c'est la température qui est le plus sensible à l'action du P. A. S. Cette action est indépendante du sexe et de l'âge du sujet. Elle est surtout marquée dès le début de la première semaine de l'administration du produit.

II. — Pour que le P. A. S. produise une action durable sur la température, il ne faut pas cesser le traitement trop tôt. La durée dépend encore de la gravité de la maladie. Mais une prolongation excessive de cette cure peut ne plus avoir par la suite une action sur la température et entraîner la résistance du bacille de Koch à ce médicament, quoique celle-ci soit plus rare que la streptomycino-résistance.

III. — Le pourcentage de variation de la température au cours de cette médication a été décomposé et chiffré. Il est bien évident que ces chiffres n'ont qu'une valeur relative. Ils varient avec la gravité de la maladie et sa forme anatomo-radiologique. En effet, l'action du P. A. S. est surtout nette dans les cas pulmonaires suivants : cas récents aigus, cas anciens, chroniques avec dissémination récente, cas de dissémination aiguë au cours de différents modes de collapsothérapie.

IV. — Le P. A. S. a peut-être une action antithermique essentielle en plus de son action antitoxique, antibacillaire et antihormone hypophysaire.

V. — Pour la plupart des auteurs, l'action du P. A. S. sur la fièvre est comparable à celle de la streptomycine. Utilisé

après cette dernière, il agit mieux sur la chute de température et son action est souvent favorable quand la streptomycine ne donne rien.

VI. — Les résultats obtenus sur la température avec la perfusion intraveineuse du P. A. S. sont comparables à ceux réalisés par ce produit administré à fortes doses par la voie buccale. Ils sont meilleurs que les résultats notés avec la streptomycine ou le P. A. S. buccal si l'on utilise les perfusions courtes.

VII. — D'une manière générale, l'association du P. A. S. et de la streptomycine agit plus efficacement sur la baisse de la température que chacun de ces deux produits employés séparément. Il en est de même de l'utilisation des sulfones et du P. A. S. combinés.

VIII. — Les incidents et accidents fébriles du P. A. S. sont le plus souvent accompagnés de phénomènes dermotropes : urticaire, prurit, etc.; d'accidents rénaux : diminution de la diurèse, cylindrurie; de manifestations nerveuses ou méningées particulièrement sévères.

Ils apparaissent du huitième jour au deuxième mois, comptés à partir du début du traitement, et la reprise de cette médication détermine leur réapparition immédiate et brutale. Certains peuvent même apparaître quelques jours après la cessation de la cure.

Le facteur toxique n'agit pas seul. Le principal est le facteur allergique. Les accidents rencontrés sont en effet semblables à ceux provoqués par l'emploi des sels d'or ou des arsénobenzols.

IX. — Lors de la perfusion veineuse du P. A. S., on rencontre ou des accidents locaux (inflammation de la veine, thrombose) ou un véritable choc dramatique avec fièvre à 40°, ou encore une augmentation de la température initiale, de 5/10es à 10/10es de degré. Ces accidents sont devenus beaucoup plus rares depuis l'utilisation du soluté préparé par Douris et Bory. Au cours des perfusions cour-

tes, Duroux et Coletsos relèvent des accidents fébriles dans 4,6 % des cas traités.

X. — On peut classer les accidents uniquement fébriles en deux grands types, dont l'un est caractérisé par un accès fébrile brutal et rapide pouvant aller jusqu'à 40°, et l'autre par une élévation progressive de la température pendant plusieurs jours.

A propos de cette étude des accidents fébriles, on peut, en outre, formuler les conclusions suivantes :

a) Dans ces poussées fébriles, on a toujours noté une grande pâleur, ce qui nous a conduit à penser que le P. A. S. était à l'origine de la fièvre dans nos observations personnelles.

b) Ces réactions fébriles se rencontrent indifféremment chez les deux sexes pour des malades présentant des formes très variées de tuberculose;

c) Elles apparaissent dans la deuxième ou la fin de la troisième semaine après le début du traitement;

d) Ces clochers se produisent au bout de l'absorption d'une quantité indéterminée de P. A. S., et la dose quotidienne n'est pas non plus un facteur déterminant de ces accidents;

e) La forme du produit, dragées, poudre, granulés, granulés glutinisés, n'entre pas en ligne de compte;

f) Ces réactions fébriles sont les manifestations de l'intolérance de certains organismes au P. A. S.

XI. — Avant de soumettre un tuberculeux pulmonaire au traitement du P. A. S., il ne faut pas omettre de faire un examen complet du malade avec analyses d'urine et de sang, et il faudra continuer à le suivre régulièrement dans ce sens.

On pourra peut-être ainsi éliminer certains des incidents et accidents du P. A. S.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

Le Doyen,

G. PORTMANN.

Vu, bon à imprimer :

Le Président,

F. PIÉCHAUD.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 10 Novembre 1951.

Le Recteur,

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Berrie (A.). — L'acide P. A. S. dans le traitement de la tuberculose. Thèse Méd. Bordeaux, 1949-1950.
2. Bory (J.). — Les perfusions intraveineuses du sel de soude de l'acide para-amino-salicylique. Thèse Méd., Paris, 1951.
3. Brun (J.), Viallier (J.) & Kalb (J. C.). — Le P. A. S. : discussion de ses indications thérapeutiques au cours de la tuberculose pulmonaire. *Revue de la Tuberculose,* 1949, **13,** 996.
4. Brun (J.), Viallier (J.) & Kalb (J. C.). — L'acide P. A. S. et ses indications dans le traitement de la tuberculose pulmonaire et pleurale. *Le Poumon,* 1949, **5,** 375.
5. Brun (J.), Mouriquand (C.) & Pommatau (E.). — Polynévrite sensitivo-motrice diffuse avec parésie cubitale double persistante, survenue après absorption de P. A. S. *Presse Méd.,* 1950, **58,** 235.
6. Brun (J.), Viallier (J.), Kalb (J. C.) & Riffat. — Les ictères au cours du traitement par le P. A. S. et leur pathogénie. *Presse Méd.,* 1951, **59,** 808.
7. Brun (J.), Viallier (J.) & Kalb (J. C.). — Accidents polynévrétiques et méningés de sensibilisations au P. A. S. *Revue de la Tuberculose,* 1951, **15,** 448.
8. Cardis (F.). — La place des bactériostatiques en phtisiologie. *Revue de la Tuberculose,* 1951, **15,** 7.
9. Bo Carstensen & Stig Sjölin. — L'acide P. A. S. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire avec tuberculose intestinale secondaire. *Le Poumon,* 1949, **3,** 209.
10. Cianini-Aldo. — Sul trattamento della febbre melitense con acido para-amino-salicilico. *Omnia Therapeutica,* 1950, **1,** 491.
11. Colbert (J.) & Mottet (R.). — Note thérapeutique sur les intolérances aux sulfamides et aux antibiotiques. *Journal des Praticiens,* 1951, 308.
12. Croizat, Favre-Gilly, Creyssel & Milhet (M^{lle}). — Syndrome hémorragique avec disparition momentanée de prothrombine au cours d'une primo-infection tuberculeuse compliquée, traitée depuis plusieurs semaines par la steptomycine et

deux jours seulement par le P. A. S. *Presse Méd.*, 1950, **58**, 253.

13. Davin & Rogers. — Febril reaction to para-amino-salicylic acid. *Amer. Rev. of Tub.*, 1950, **61**, 643.
14. Debré, Moizconnacci, Brissaud, Kaplan & Bouveau. — Premiers résultats de traitement par le P. A. S. de quelques cas de tuberculose infantile. Note préliminaire. *Pédiatrie*, 1950, **1**, 124.
15. Dempsey & Logg. — *Lancet*, 1947, 871.
16. Desbordes (J.) & Paraf (M.). — Naissance d'un nouvel antibiotique entièrement synthétique actif contre le bacille de Koch. Mode d'action de l'acide P. A. S. dans la tuberculose. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1949, **7**, 296.
17. Desbordes (J.). — A propos de l'étude métabolique du sel calcique de l'acide P. A. S. *Presse Méd.*, 1951, **59**.
18. Diran-Legian & Vanderlinde (R. J.). — Etudes sur la résistance du bacille tuberculeux aux agents chimiothérapiques. *Amer. Rev. Tub.*, 1950, **61**, 483.
19. Dufourt (A.), Ollagnier (C.) & Touraine (R.). — Eruptions fébriles dues à l'acide P. A. S. *Lyon Médical*, 1950, **18**, 287.
20. Dufourt (A.), Ollagnier (C.), Touraine (R.) & Cajfniger (F.). — Ménorragies et allongement du temps de coagulation chez les malades traités par l'acide P. A. S. *Lyon Médical*, 1950, **18**, 287.
21. Vic-Dupont. — L'acide P. A. S. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Quinzaine Médicale*, 1950, **1**.
22. Dunner & Brown. — Streptomycin-para-amino-salicylate in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Dis. Chest.*, 1951, **4**, 438.
23. Duroux (A.), Masson (P.), Marty (J.), Tabusse (P.), Ablard (G.) & Bloch (F.) (Percy). — Notre expérience du traitement de la tuberculose par l'acide P. A. S. *Revue de la Tuberculose*, 1951, **14**, 832.
24. Duroux (A.) & Coletsos. — Note préliminaire sur l'intérêt de l'association streptomycine-P. A. S. en perfusion courte dans la tuberculose pulmonaire. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1951, 785.
25. Eastlake & Barach. — Use of para-amino-salicylic acid in chronic pulmonary tuberculosis. *Dis. Chest.*, 1949, **1**, 1.
26. Germain (A.), André (L.) & Deguilhem (C.). — Erythrodermie consécutive à un traitement par le P. A. S. et compliquée de néphrite subaiguë mortelle. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1951, 137.
27. Granjon (M.). — Contribution à l'étude et à l'emploi du P. A. S. en phtisiologie. Thèse Méd. Bordeaux, 1950-1951.

28. Janet (H.), Weill (J.), Haquin, Bernfeld (Mme) & Harl (M. J.). — Anémie hémolytique aiguë chez un nourrisson après absorption d'acide P. A. S. en solution buvable. *Presse Méd.*, 1950, **58**, 872.
29. Joules & Nassau. — Para-amino-salicylic acid. *Tubercle*, 1949, **5**, 98.
30. Joulia (P.), Texier (L.) & Junes (P.). — Erythrodermie par intolérance au P. A. S. *Presse Méd.*, 1951, **59**, 69.
31. Jubert (C.). — P. A. S. à doses fortes et tuberculose commune. Thèse Méd. Paris, 1951.
32. Jullien (W.). — Réflexions sur l'emploi de l'acide P. A. S. dans la tuberculose. *Rev. de la Tuberculose*, 1949, **13**, 529.
33. Jullien (W). — Réflexions sur les accidents consécutifs à l'emploi du P. A. S. *Le Poumon*, 1950, **2**, 149.
34. Kierland (R. R.) & Davia T. Carr. — Reactions to para-amino-salicylic acid. *Proc. of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 1949, 539-543.
35. Kreis (B.), Libert (A.), Paquelin (F.) et Abric (J.). — Les poussées fébriles du P. A. S. *Presse Méd.*, 1950, **58**, 1285.
36. Lehmann. — Le traitement de la tuberculose en Suède avec l'acide P. A. S. *Dis. Chest.*, 1949, **6**, 684.
37. Leitner & Masson — Erfahrungen mit der para-amino-salicysäure (P. A. S.) Therapie der Tuberculose. *Schw. Med. Woch.*, 1950, **15**, 375.
38. Le Melletier & Gerphanon. — Manifestations d'intolérances fébriles cutanées et rénales chez une malade traitée par le P. A. S. *Revue de la Tuberculose*, 1950, **14**, 578.
39. Lesne, Lafay, Coletsos & Lefrançois. — Le P. A. S. dans le traitement de la primo-infection tuberculeuse du jeune enfant. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1951, **8**, 331.
40. Limichin (C.). — Le P. A. S. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire de l'enfant. Thèse Méd. Paris, 1950 (dactylographiée).
41. Loubeyre (J.) & Farkas (Mlle E.). — Deux cas d'intoxications par le P. A. S. *Revue de la Tuberculose*, 1950, **14**, 1057.
42. Moschini & Aricchio. — *Lotta contro la Tuberculosi*, 1949, 436.
43. Naveau (P.). — Dix-huit mois d'expérience du P. A. S. en milieu sanatorial. *Presse Méd.*, 1950, **58**, 413.
44. Œconomipoulos & Liacacos. — The action of P. A. S. on the tuberculous empyema during the artificial pneumothorax treatment. *Dis. Chest.*, 1950, **4**, 423.
45. Paillas (P), Vanhems (G.) & Toussaint (G.). — A propos de l'emploi du P. A. S. dans la tuberculose pulmonaire. *Bull. trim. Soc. Méd. du Pays Basque*, 1950, **8**, 13.
46. Paraf (J.), Desbordes (J.) & Paraf (Mlle M.). — Le traitement

de la tuberculose par l'acide P. A. S. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 1948, 831.

47. Paraf (J.), Desbordes (J.) & Paraf (M[lle] M.). — L'association streptomycine-P. A. S. dans le traitement des miliaires et des méningites tuberculeuses. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 1949, 57.
48. Paraf (J.), Desbordes (J.), Bory (J.), Zivy (P.) & Paraf (M[lle] M.). — Sur l'administration du P. A. S. dans le traitement de la tuberculose. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 1950, 1312.
49. Paraf (J.), Desbordes (J.) & Zivy (P.). — Note sur l'introduction du P. A. S. chez l'homme. La perfusion intraveineuse. *Revue de la Tuberculose,* 1950, **14,** 1175.
50. Paraf (J.) & Bourgeois. — Sur l'administration par voie rectale du P. A. S. *Presse Méd.,* 1951, **59,** 432.
51. Paraf (J.), Zivy (P.), Desbordes (J.), Bory (J.), Paraf (M[lle] M.) & Jubert. — Intérêt des fortes doses de P. A. S. (notamment en perfusion) dans le traitement de la tuberculose cavitaire. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 1951, 710.
52. Parodi (Milan). — Traitement médical de la tuberculose. *Revue de la Tuberculose,* 1951, **15,** 60.
53. Pugh, Jones & Martin. — The domiciliary use of paramisan sodium in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle,* 1951, **3,** 50.
54. Ragaz. — *Schweiz. Med. Wochschr.,* 1948, **43,** 2029.
55. Ravina (A.). — Traitement de la tuberculose par le P. A. S. *Presse Méd.,* 1951, **59,** 1003.
56. Secousse (H.), Tessier (R.), Secousse (J. P.) et Pène (P.). — Intolérance au P. A. S. dont trois cas de purpura. *Revue de la Tuberculose,* 1950, **14,** 1950.
57. Semelaigne, Hurez, Levesque et Fiessinger. — *Presse Méd.,* 1950, **58,** 872.
58. Sivrière. — L'acide P. A. S. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire et pleurale. *Presse Méd.,* 1948, **56,** 791.
59. Steinlin & Wilhelmi. — Chimiothérapie de la tuberculose avec l'acide P. A. S. *Schweiz. Med. Wochschr.,* 1948, **58,** 1219.
60. Sweany Turner, Lichenstein & Entin. — A preminary report on the use of para-amino-salicylic acid in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Dis. Chest.,* 1949, **6,** 633.
61. Tapie (J.), Laporte (J.), Monnier (J.) & Buisson (H.). — Réactions fébriles et manifestations d'intolérance au cours d'un traitement par l'acide P. A. S. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 1949, 1261.
62. Tempel, Hugues, Mardis, Towbin & Dye. — Combined intermittent regimens employing steptomycin and para-amino-

salicylic acid in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Tub.*, 1951, **3**, 309.

63. Tulou (P.) & Pellerat (J.). — L'intérêt de la voie intraveineuse pour le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique par le P. A. S. *Revue de la Tuberculose*, 1950, **14**, 347.
64. Tzanck (A.), Sidi (E.) & Hubault. — Un cas d'intolérance au P. A. S. *Presse Méd.*, 1951, **59**, 69.
65. Uhry (P.) & Hilfiger (J. P.). — A propos des réactions physico-chimiques entre l'acide P. A. S. et le bacille de Koch. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1949, 533.
66. Vallentin, Tornell, Beskow, Carstensen, Thune, Helleberg & Lehmann. — Résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire par le P. A. S. *Le Poumon*, 1949, **5**, 193.
67. Véran (P.). — Le P. A. S. et les tuberculoses cavitaires. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1950, **33**, 2748.
68. Véran (P.). — Le P. A. S. et les tuberculoses cavitaires. *Presse Méd.*, 1950, **58**, 1406.
69. Véran (P.), Rist, Grumbach & Tricherau. — La résistance du bacille de Koch au P. A. S. *Revue de la Tuberculose*, 1950, **12**, 1185.
70. Véran (P.) & Guinot (U.). — Le P. A. S. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Revue de la Tuberculose*, 1951, **15**, 73.
71. Véran (P.), Rist (N.), Cottet (J.) & Guinot (U.). — Les sulfones associés au P. A. S. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire non miliaire. *Revue de la Tuberculose*, 1951, **15**, 82.
72. Vidal (U.), Plane (J.) et Rioux (J.). — L'acide P. A. S. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique. *Presse Méd.*, 1950, **58**, 1263.
73. Warembourg, Niquet & Manouvrier. — Purpura bénin, éruption urticarienne au cours du traitement au P. A. S. *Presse Méd.*, 1951, **59**, 820.
74. Zebrowski. — Leczenie gruslicg kwasem para-amino-salicylowym. *Odbitka*, 1949, **9**, 3.
75. Westergren. — Sur l'appréciation des résultats de la chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire. *Le Poumon*, 1949, **5**, 187.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 9

GÉNÉRALITÉS SUR LE P. A. S. 11

Première partie

ETUDE HISTORIQUE. — L'ACTION DU P. A. S. SUR LA TEMPÉRATURE DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE 15

Utilité de l'étude des variations de la température dans la chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire 15

Travaux effectués en 1948 16

— — 1949 17

— — 1950 22

— — 1951 25

Commentaires 30

Deuxième partie

LES VARIATIONS DE LA TEMPÉRATURE AU COURS DES INCIDENTS ET DES ACCIDENTS DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE PAR LE P. A. S. 33

Généralités 33

CHAPITRE PREMIER. — INCIDENTS ET ACCIDENTS FÉBRILES DU P. A. S. 36

Etude historique 36

Commentaires 40

CHAPITRE II. — LES RÉACTIONS PUREMENT FÉBRILES DU P. A. S. 42

Etude historique et observations personnelles 42

Pathogénie 46

Commentaires 49

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 51

BIBLIOGRAPHIE 55

Bordeaux. — Imp. E. DROUILLARD, place de la Victoire, 3.